

⑤1

Int. Cl.:

C 07 d, 87/54

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤2

Deutsche Kl.: 12 p, 3

Behördenpriorität

⑩

Offenlegungsschrift 1620198

⑪

Aktenzeichen: P 16 20 198.2 (R 43194)

⑫

Anmeldestag: 5. Mai 1966

⑬

Offenlegungstag: 6. April 1972

Ausstellungspriorität: —

⑩ 30 Unionspriorität

⑩ 32 Datum: 10. Mai 1965

⑩ 33 Land: V. St. v. Amerika

⑩ 31 Aktenzeichen: 454738

⑩ 54 Bezeichnung: Heterozyklische Verbindungen

⑩ 61 Zusatz zu: —

⑩ 62 Ausscheidung aus: —

⑩ 71 Anmelder: Riker Laboratories Inc., Northridge, Calif. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Jung, E., Dr.-Chem. Dr. phil.; Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Schirdehahn, J., Dipl.-Phys. Dr. rer. nat.; Patentanwälte, 8000 München

⑩ 72 Als Erfinder benannt: Klohs, Murle W., Tarzana; Draper, Marshall D., Woodland Hills; Petracek, Francis J., Canoga Park; Calif. (V. St. A.)

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 12. 5. 1969
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

ORIGINAL INSPECTED

⑩ 3.72 209 815 1691

10 100

Dipl.-Ing. Kurt Lengner
Patentanwalt

1620198
2 Hamburg 26, den 3. MAI 1966
Jordanstraße 7
Telefon 250 47 49
Telegrammadresse: Germanpat

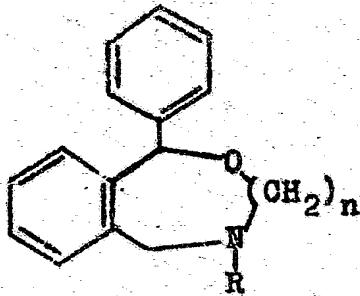
Meine Akte : 1113/146

Rexall Drug and Chemical Company

Los Angeles, California, USA.

Heterozyklische Verbindungen.

Die Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel,



in der R Wasserstoff oder niederes Alkyl ist, $(CH_2)_n$ eine niedere Alkylen-Kette mit 2 bis 4 Kohlenstoff-Atomen in der Kette darstellt, die fakultativ eine oder mehrere niedere Alkyl-Substituenten tragen kann, und worin der benzolische Teil der kondensierten Ringstruktur und/oder die Phenyl-Gruppe unsubstituiert sein kann oder eine oder mehrere niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Halogen oder Trifluormethyl-Substituenten tragen kann.

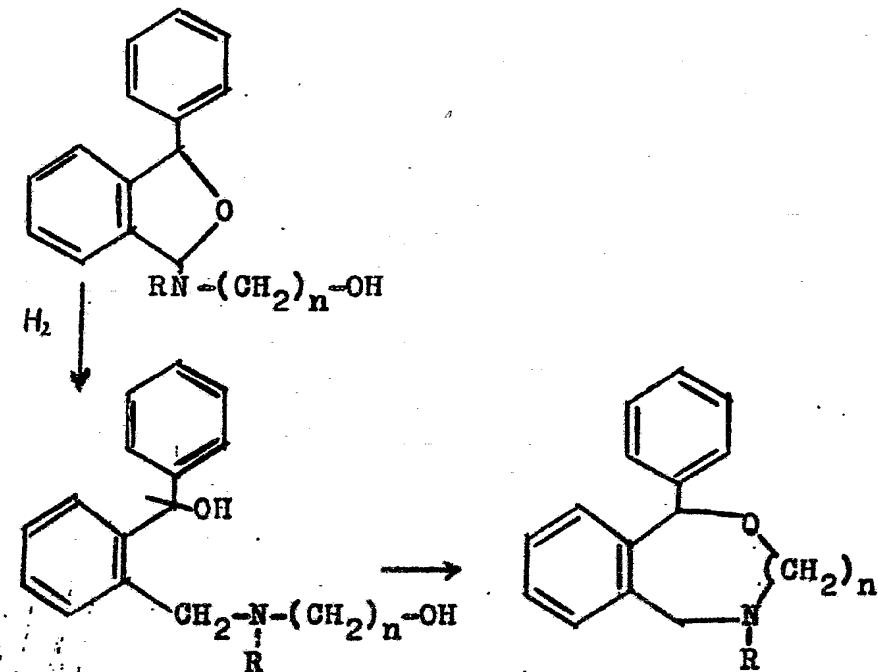
Die erfindungsgemässen Verbindungen haben, wie durch anerkannte und akzeptierte pharmakologische Testverfahren festgestellt wurde, bedeutsame pharmakologische Wirksamkeit ohne nachweisbare Toxität als Diuretica, Skelettmuskel-Relaxans und Mittel zur Stimulierung des Zentralnervensystems.

Die Bezeichnungen "niederes Alkyl" und "niederes Alkoxy" umfassen jeweils Alkyl- und Alkoxyreste, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthalten; die Bezeichnung "Halogen" umfaßt Chlor, Fluor, Brom oder Jod.

Die erfindungsgemässen Verbindungen werden nach den folgenden Verfahren hergestellt :

Verfahren A

Es verläuft nach folgendem Reaktionsschema :



Zwischenprodukt

Endprodukt

209815/1691

- 3 -

BAD ORIGINAL

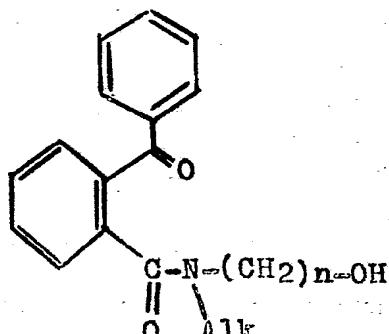
Darin ist R Wasserstoff oder niederes Alkyl, $(CH_2)_n$ hat die vorstehend beschriebene Bedeutung und entweder der eine von beiden oder beide Benzolringe können, wie vorstehend beschrieben, substituiert sein.

Das Ausgangsmaterial wird nach herkömmlichen Verfahren leicht aus Phthalaldehyd durch Behandlung mit Phenyl-Magnesium-Bromid und Rückfluß-Sieden des erhaltenen Produktes mit $R-NH-(CH_2)_n-OH$ hergestellt.

Die Umwandlung in das erste Zwischenprodukt erfolgt durch eine Niederdruck-Hydrierung in Gegenwart von Palladium auf Kohle, Platin, Raney-Nickel und dergleichen in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie Methanol, Äthanol und dergleichen.

Das Endprodukt wird durch Rückfluß-Sieden des ersten Zwischenproduktes mit p -Toluolsulfonsäure in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels wie Benzol, Toluol, α -Xylool und dergleichen hergestellt.

Bei einer Variante dieser Reaktionsfolge wird im Falle von Verbindungen, in denen R ein niederes Alkyl darstellt, das erste Zwischenprodukt aus Verbindungen der allgemeinen Formel



209815/1691
BAD ORIGINAL

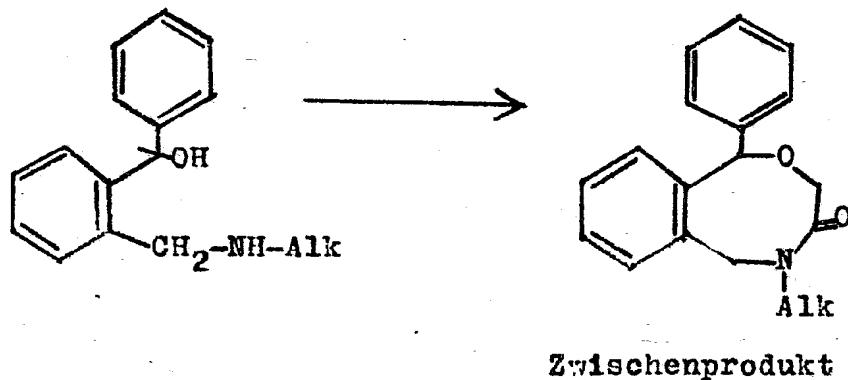
1620198

worin Alk niederes Alkyl darstellt und $(CH_2)_n$ die vorstehend beschriebene Bedeutung hat und entweder einer von beiden oder beide Benzolringe wie vorstehend beschrieben substituiert sein können, durch Behandlung mit einem Metallhydrid-Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Äther und dergleichen bei einer Temperatur von etwa $25^\circ C$ bis etwa $60^\circ C$ hergestellt.

Ausgangsmaterialien für die vorstehende veränderte Reaktionsfolge werden leicht aus handelsmäßig erhältlicher α -Benzoyl-Benzoësäure nach herkömmlichen Verfahren hergestellt.

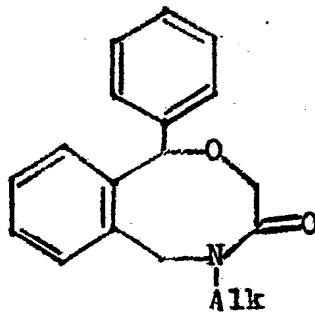
Verfahren B

Im Falle von erfindungsgemässen Verbindungen mit einem 8-gliedrigen heterozyklischen Ring ($n=2$) und in denen R ein niederer Alkylsubstituent ist, kann die nachfolgende Reaktionsfolge ebenfalls angewendet werden :



BAD ORIGINAL

209815/1691



Endprodukt

Darin können entweder der eine von beiden oder beide Benzolringe, wie vorstehend beschrieben, substituiert sein. Alk bezeichnet niederes Alkyl.

Die Ausgangsmaterialien für die vorstehende Reaktionsfolge sind 2-(niedere Monoalkylamino)-Methylbenzhydrole, die leicht aus α -Benzoylbenzoësäure durch

- (a) Behandlung mit Natriumborhydrid unter Bildung eines Lactons;
- (b) Behandlung des Lactons mit einem niederen Alkylamin und
- (c) Behandlung mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt werden.

Die Ausgangsmaterialien werden durch eine Drei-Stufen-Reaktionsfolge in die Zwischenprodukte umgewandelt, die

1620198

erstens die Behandlung mit einem Halogenacetylhalogenid, zweitens die Behandlung des Reaktionsproduktes mit einer Base und drittens die Behandlung des erhaltenen Produktes mit Kalium-tert.-Butoxyd in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels wie Dimethylsulfoxid umfaßt.

Das so gebildete Zwischenprodukt wird durch Behandlung mit einem Alkalimetall-Aluminiumhydrid-Reduktionsmittel wie Lithiumaluminiumhydrid bei Rückflußtemperaturen in Gegenwart eines inerten organischen Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran in die Endprodukte umgewandelt.

In allen Reaktionsfolgen werden die Endprodukte nach herkömmlichen Isolierungs- und Reinigungsverfahren aufgearbeitet, und sie können, falls gewünscht, in ihre nicht-giftigen pharmazeutisch anwendbaren Säure-Additionssalze und quaternären Amoniumsalze umgewandelt werden. Typische Säureadditionssalze sind Salze mit an-organischen Säuren und monobasische, polybasische und Hydroxy-Gruppen enthaltende organische Säuren. Brauchbare quaternäre Derivate werden mit Alkylhalogeniden gebildet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung :

BEISPIEL 1

(Zur Erläuterung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Verfahren A)

1-Phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz [f]-2,5-oxazocin

a) 2-[(2-Hydroxyäthyl)-amino] methylbenzhydrol

2,5 g (0,0048 Mol) N-(2-Hydroxyäthyl)-3-phenyl-1-phthalanamin wurden in 300 ml. Methanol 1 Stunde lang bei einem Druck von 3,36 kg/cm² (48 psi) mit Palladium auf Kohle (10%, 4 g) als Katalysator hydriert. Das Methanol wurde unter Vakuum entfernt, und es wurde ein Öl erhalten, welches aus Äther umkristallisiert eine Ausbeute von 1,9 g (76%) ergab. Schmelzpunkt 94°-96° C.

Analyse :

Berechnet für C₁₆H₁₉O₂N :

C: 74,68%; H: 7,44%; O: 12,44%; N: 5,44%

Gefunden :

C: 74,78%; H: 7,36%; O: 12,44%; N: 5,37%

b) 1-Phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz(f)-2,5-oxazocin

35 g (0,136 Mol) Benzhydrol, das wie vorstehend beschrieben hergestellt worden war, wurde durch einstündigiges Rückfluß-Sieden in 1000 ml Xylol mit 34 g (0,179 Mol) p-Toluolsulfonsäuremonohydrat zyklisiert. Eine Kombination der selektiven Extraction und fraktionierten Kristallisation des O-xalsäuresalzes aus Isopropanol, Methanol und Äthanol ergab das Endprodukt in einer Ausbeute von 22 g (70%), Schmelzpunkt 209° C - 210° C (Oxalsäuresalz).

Analyse :

Berechnet für C₁₈H₁₉O₅N :

C: 65,64%; H: 5,82%; O: 24,29%; N: 4,25%

Gefunden :

C: 65,97%; H: 5,58%; O: 23,64% N: 4,38%

BEISPIEL 2

(Zur Erläuterung der Herstellung der erfindungsgemässen
Verbindungen nach dem modifizierten Verfahren A)

a) 2-[N-(2-hydroxyäthyl)-N-methyl]amino]methylbenzhydrol

20 g (0,07 Mol) N-(2-Hydroxyäthyl)-N-methyl-o-benzoylbenzamid wurden in 100 ml Tetrahydrofuran suspendiert und dann langsam unter Kühlen und Röhren in kleinen Anteilen zu einer Lösung von 5,5 g (0,14 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Mischung wurde dann 18 Stunden lang am Rückfluß erhitzt, gekühlt und dann nacheinander 5,5 ml Wasser, 5,5 ml 3,75 N.Natriumhydroxydösung und 16 ml Wasser zugegeben. Nach der Entfernung der ausgefallenen Salze durch Filtration wurde die verbleibende Lösung unter verminderter Druck konzentriert und der Rückstand getrocknet, wobei eine Ausbeute von 19,5 g eines Rohproduktes erhalten wurde. Die Ausbeute betrug nach der Umwandlung in das Hydrochlorid-Salz und nach der Umkristallisation 17,0 g (89%), Schmelzpunkt 128°-133°C.

Analyse :

Berechnet für $C_{17}H_{22}NO_2Cl$:

C: 66,32%; H: 7,20%; N: 4,55%; Cl : 11,52%

Gefunden :

C: 66,50%; H: 7,13%; N: 4,42%; Cl: 11,49%

b) 5-Methyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin

3,0 g (0,011 Mol) 2-[N-(2-Hydroxyäthyl)-N-methyl]amino]methylbenzhydrol, das wie vorstehend im Schritt (a) beschrieben, hergestellt worden war, wurden zusammen mit 3,0 g p-Tololsulfonsäure und 15 ml Benzol unter Röhren erhitzt, bis das gesamte Benzol abdestilliert war. Das zurückbleibende Öl wurde auf 105° C erhitzt und 1 Stunde lang bei dieser Temperatur belassen, dann abgekühlt und in 30 ml Wasser gelöst. Diese wässrige Lösung wurde mit 12 N. Natriumhydroxyd bis auf einen pH-Wert von 10,0 alkalisch gestellt, mit Äther extrahiert und die Ätherextrakte mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verminderter Druck entfernt. Das zurückbleibende Öl (2,26 g, 81%) wurde in das Hydrochlorid überführt. Schmelzpunkt 233° - 242°.

BEISPIEL 3

(Zur Erläuterung der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen nach Verfahren B)

a) 5-Methyl - 1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin-4-ox

1. 5,0 g (0,022 Mol) 2-(N-methylamino)methylbenzhydrol wurden in einer Mischung von 150 ml Äther und 5 ml Pyridin

gelöst und die Mischung dann in einem Eisbad abgekühlt. Zu dieser Mischung wurden dann tropfenweise und unter Röhren 3,5 ml Chloracetylchlorid gegeben und die Mischung dann 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der verbleibende Rückstand wurde in Äther gelöst, die Lösung mit Wasser und verdünnter Natriumhydroxydlösung gewaschen, getrocknet und der Äther dann entfernt, wobei 3,0 g des 2-(N-methylchlor-acetamidomethyl)benzhydrol-Chloroacetates in Form eines farblosen Öles erhalten wurden.

2. Das so erhaltene farblose Öl wurde in 30 ml 1 N. methanolischem Natriumhydroxyd gelöst und 2 Stunden lang bei 5° C stehen gelassen. Das Lösungsmittel wurde dann unter vermindertem Druck ohne Erhitzen entfernt und der Rückstand in Äther gelöst. Die Ätherlösung wurde mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure, Natriumhydroxyd und Wasser gewaschen, dann getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wurden 5,5 g des 2-(N-methylchloracetamido)methylbenzhydrols in Form eines farblosen Öles erhalten.

3. 9,3 g (0,031 Mol) des so erhaltenen 2-(N-methylchloracetamido)methylbenzhydrols wurden in 150 ml Dimethylsulfoxid gelöst und die Mischung dann auf 19° C (Schmelzpunkt des Dimethylsulfoxids) abgekühlt. Zu dieser Lösung wurden 5,1 g Kalium-tert.-butoxyd (80% Reinheit,

0,037 Mol) zugegeben und der größte Teil des gebildeten tert.-Butanols im Vakuum ohne Erhitzung entfernt. Die Mischung wurde dann 15 Minuten lang auf 50° C erhitzt, 18 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann wieder 15 Minuten lang (diesmal unter Vakuum) auf 50° und schließlich auf 70°-80° C zur Entfernung des Dimethylsulfoxids erhitzt. Der verbleibende Rückstand wurde in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung nacheinander mit Wasser, 1 N. Natriumhydroxyd, Wasser, 1 N. Chlorwasserstoffsäure und wieder mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Es wurden 0,5 g Produkt erhalten. Die Chromatographie des rohen Produktes mit Chloroform auf sauer-gewaschenem Aluminiumoxyd ergab 4,1 g (50,5 g) eines kristallinen Produktes, Schmelzpunkt 139°-143° C.

Analyse

Berechnet für C₁₇H₁₇NO₂ :

C: 76,38% H: 6,41%; N: 5,24%

Gefunden :

C: 76,49%; H: 6,45%; N: 5,42%

b) 5-Methyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin

4,1 g (0,016 Mol) des wie vorstehend unter "a" beschriebenen hergestellten 5-Methyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin-4-ons wurden zu 0,8 g (0,021 Mol)

Lithiumaluminumhydrid in 75 ml Tetrahydrofuran gegeben und die Mischung mehrere Stunden am Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde dann gekühlt und nacheinander 0,8 ml Wasser, 0,8 ml 15%ige Natriumhydroxydlösung und wieder 2,4 ml Wasser zugesetzt. Der körnige Niederschlag wurde durch Filtration entfernt, mit Tetrahydrofuran gewaschen und das vereinigte Filtrat und die Waschflüssigkeit im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther gelöst, mit Wasser gewaschen und mit 1 N. Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit 1 N. Natriumhydroxydlösung alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Der Äther wurde dann im Vakuum entfernt, und es wurden 3,7 g eines gelben Öls erhalten, welches durch Chromatographie auf sauergewaschenem Aluminiumoxyd und Eluierung mit Chloroform gereinigt wurde und 2,7 g eines farblosen Öls ergab. Dieses Öl wurde für die Elementaranalyse in das kristalline chlorwasserstoffsaure Salz umgewandelt. Schmelzpunkt von 238°-242° C.

Analyse :

Berechnet für $C_{17}H_{20}NOCl$:

C: 70,45%; H: 6,96%; N: 4,83%; Cl: 12,24%

Gefunden :

C: 70,51%; H: 6,67%; N: 5,02%; Cl: 12,00%

Beispiele für andere erfindungsgemäße Verbindungen sind :

BEISPIEL 4

a) Zwischenprodukt :

2-[*N*-(2-Hydroxyäthyl)-*N*-methyl]amino]methyl-4'-chlor-benzhydrol, Schmelzpunkt : 140-142° C.

b) Endprodukt :

1-p-Chlorphenyl-5-methyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin, Schmelzpunkt des Hydrochlorides: 185-188,5° C.

BEISPIEL 5

a) Zwischenprodukt :

5-Chlor-2-[*N*-(2-hydroxyäthyl)-*N*-methyl]amino]methylbenzhydrol, ein Öl.

b) Endprodukt :

9-Chlor-5-methyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin, Schmelzpunkt des Hydrochlorides: 227-230° C.

BEISPIEL 6

a) Zwischenprodukt :

2-[*N*-(2-Hydroxyäthyl)-*N*-methyl]amino]methyl-2'-methylbenzhydrol, Schmelzpunkt des Hydrochlorides : 120-123° C.

b) Endprodukt :

5-Methyl-1-(o-tolyl)-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin, Schmelzpunkt des Hydrochlorides : 210-212° C.

BEISPIEL 7

a) Zwischenprodukt :

2- $\left\{ \left[\text{N-}(\text{2-hydroxyäthyl})-\text{N-methyl} \right] \text{amino} \right\} \text{methyl-5-methoxybenzhydrol, Schmelzpunkt des Hydrochlorides :}$
 $178-185^{\circ} \text{ C.}$

b) Endprodukt :

9-Methoxy-5-methyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin, Schmelzpunkt des Hydrochlorides :
 $172-175^{\circ} \text{ C.}$

BEISPIEL 8

a) Zwischenprodukt :

2- $\left\{ \left[\text{N-Äthyl-N-}(\text{2-hydroxyäthyl}) \right] \text{amino} \right\} \text{methylbenzhydrol, Schmelzpunkt des Hydrochlorides : } 153-154^{\circ} \text{ C.}$

b) Endprodukt :

5-Äthyl-1-phenyl-1,3,4,6-tetrahydro-5H-benz[f]-2,5-oxazocin, Schmelzpunkt des Hydrochlorides : $221-223^{\circ} \text{ C.}$

BEISPIEL 9

a) Zwischenprodukt :

2- $\left\{ \left[\text{N-}(\text{3-hydroxypropyl})-\text{N-methyl} \right] \text{amino} \right\} \text{methylbenzhydrol, Schmelzpunkt des Hydrochlorides : } 164-167^{\circ} \text{ C.}$

b) Endprodukt :

6-Methyl-1-phenyl-1,3,4,5,6,7-hexahydrobenz[g]-2,6-

oxazocin, Schmelzpunkt des Oxalsäuresalzes : 141-143° C.

Die Beispiele 1-8 erläutern erfindungsgemäße Endprodukte mit einem 8-gliedrigen heterozyklischen Ring (n= 2).

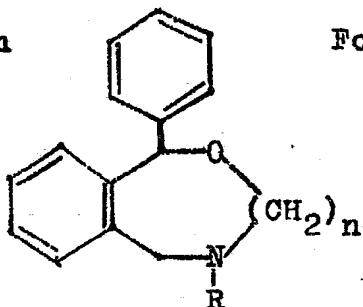
Das Endprodukt des Beispiels 9 hat einen 9-gliedrigen heterozyklischen Ring (n = 3).

Patentansprüche

P A T E N T A N S P R Ü C H E

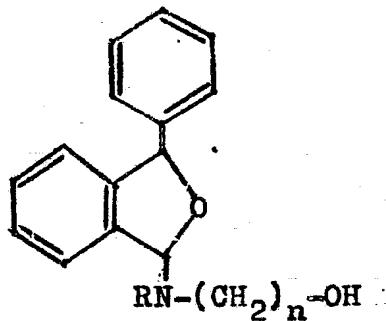
1. Verfahren zur Herstellung neuer heterozyklischer Verbindungen dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der allgemeinen

Formel:



in der R Wasserstoff oder ein niederes Alkyl ist, $(CH_2)_n$ eine niedere Alkylenkette mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Kette darstellt, die fakultativ eine oder mehrere niedere Alkylsubstituenten tragen kann und worin der benzinische Teil der kondensierten Ringstruktur und/oder die Phenylgruppe unsubstituiert sein kann oder eine oder mehrere niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Halogen oder Trifluormethyl-Substituenten tragen kann, dadurch hergestellt wird, daß

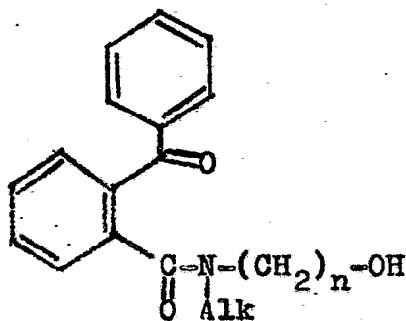
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R Wasserstoff oder ein niederes Alkyl ist, $(CH_2)_n$ die vorstehend beschriebene Bedeutung hat und in der

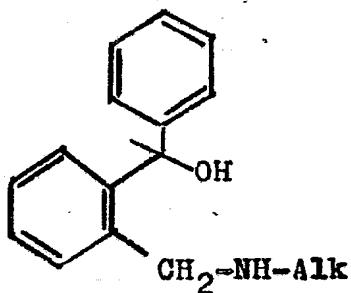
einer von beiden oder beide Benzolringe wie vorstehend beschrieben substituiert sein können, einer katalytischen Hydrierung unterworfen wird und das erhaltene Zwischenprodukt mit einem Wasser abspaltenden Mittel behandelt wird, oder

b) im Falle, daß bei den erfindungsgemäßen Verbindungen R ein niederes Alkyl darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der Alk ein niederes Alkyl darstellt, (CH₂)_n die vorstehend beschriebene Bedeutung hat und worin entweder einer von beiden oder beide Benzolringe wie vorstehend beschrieben substituiert sein können, mit einem Metallhydrid-Reduktionsmittel in einem inerten organischen Lösungsmittel behandelt wird und das erhaltene Zwischenprodukt mit einem Wasser abspaltenden Mittel behandelt wird, oder

c) im Falle, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen einen 8-gliedrigen heterozyklischen Ring aufweisen (n = 2) und R einen niederen Alkylsubstituenten darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der Alk ein niederes Alkyl darstellt und worin entweder einer von beiden oder beide Benzolringe wie vorstehend beschrieben substituiert sein können, mit einem Halogenacetylhalogenid umgesetzt, das Reaktionsprodukt mit einer Base und anschließend mit Kalium-tert.-Butoxyd in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels behandelt wird und das so gebildete Zwischenprodukt mit einem Alkalimetall-Aluminiumhydrid in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels reduziert wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1a, dadurch gekennzeichnet, daß die katalytische Hydrierung als Niederdruckhydrierung in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart eines Katalysators aus Palladium auf Kohle, Platin, Raneynickel oder dergleichen durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1b, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Metallhydrid-Reduktionsmittel Lithiumaluminiumhydrid ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1a oder 1b, dadurch gekenn-

zeichnet, daß das erhaltene Zwischenprodukt in einem interen Lösungsmittel mit p-Toluolsulfonsäure am Rückfluß behandelt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1c, dadurch gekennzeichnet, daß die Behandlung des Zwischenproduktes mit Kalium-tert.-Butoxyd in dem Lösungsmittel Dimethylsulfoxid durchgeführt wird.